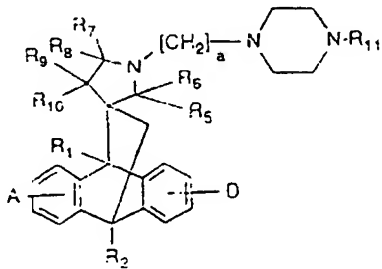




2AB

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 209/96, A61K 31/50</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/15947</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Juni 1995 (15.06.95)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/03933</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. November 1994 (28.11.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 08/164,511 9. December 1993 (09.12.93) US</p> <p>(71) Anmelder: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder: SCHWENNER, Eckhard; Paul-Ehrlich-Strasse 29, D-42113 Wuppertal (DE). LADOUCEUR, Gaéton; 3213 Town Walk Drive, Hamden, CT 06518 (US). AUNE, Thomas, Martin; 100 Middle Road, Hamden, CT 06517 (US).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, UA, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(54) Title: ANTHRACENE SPIRO-PYRROLIDINES AS IMMUNO-MODULATORS</p> <p>(54) Bezeichnung: ANTHRACEN-SPIRO-PYRROLIDINE ALS IMMUNMODULATOREN</p>		
 <p style="text-align: right; margin-right: 50px;">(I)</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>Anthracene spiro-pyrrolidines of general formula (I) are produced if anthracene spiro-furanes or unsubstituted anthracene spiro-pyrrolidines are reacted with correspondingly substituted amines or if unsubstituted anthracene derivatives are reacted with correspondingly substituted methylene pyrrolidines. The substances can be used as active principles in medicaments, especially for the production of immuno-modulating medicaments.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Anthracen-spiro-pyrrolidine der allgemeinen Formel (I) werden hergestellt, indem man entweder Anthracen-spiro-furane oder unsubstituierte Anthracen-spiro-pyrrolidine mit entsprechend substituierten Aminen umsetzt oder indem man unsubstituierte Anthracen-Derivate mit entsprechend substituierten Methylenpyrrolidinen umsetzt. Die Stoffe können als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendet werden, insbesondere zur Herstellung von immunomodulierenden Arzneimitteln.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

5

ANTHRACEN-SPIRO-PYRROLIDINE ALS IMMUNMODULATOREN

10

Anthracen-spiro-pyrrolidine

Die vorliegende Erfindung betrifft Anthracen-spiro-pyrrolidine, Verfahren zu ihrer
15 Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Aus der Publikation US 48 04-751 A sind polycyclische Dicarbonsäureimide mit einer antipsychotischen und anxiolytischen Wirkung bekannt.

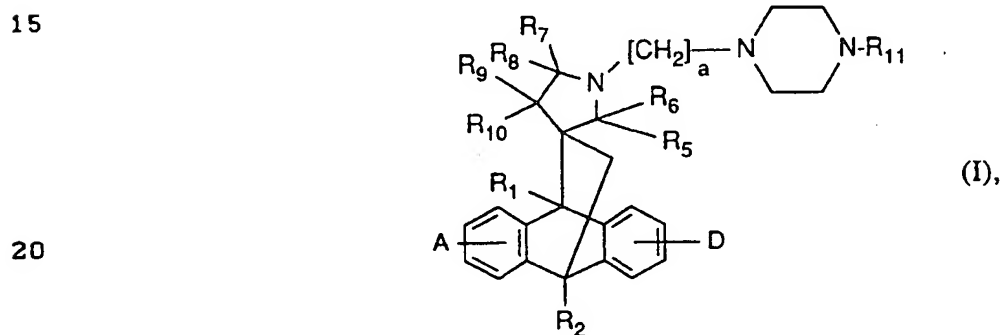
20 Außerdem wurden in der EP 31 03 21 A2 N-aminoalkyl-2-azaspiro[4,5]decane und Analoga publiziert.

In den meisten Theorien über Autoimmunerkrankungen werden T-Lymphocyten als
Initiatoren vieler zellulärer Prozesse benannt, die zu Gewebeerstörung und zu
25 Symptomen führen, die mit spezifischen Autoimmunerkrankungen verbunden sind
[Paul, E.W. 1984, Fundamental Immunology, Ravens Press, New York]. Die rheu-
matoide Arthritis ist ein Beispiel für solche Erkrankungen und die Adjuvans-
induzierte Arthritis in der Ratte wird als ein repräsentatives Tiermodell dafür
angesehen [Lombardino, J.G. 1985, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, John
30 Wiley & Sons, New York]. Für das Ratten Adjuvans Arthritis Modell wurde anhand
einer Vielzahl von Studien gezeigt, daß T-Zellen am Fortschreiten des Krank-
heitsverlaufs beteiligt sind. Außerdem übertragen T-Zellen von Ratten mit Adjuvans
Erkrankung diese Erkrankung auf gesunde Tiere in Abwesenheit von irgendeiner
Quelle von Antigen oder anderen entzündlichen Faktoren.

35 Folglich sollte die Inhibition der T-Zellen-Funktion oder der T-Zellen Aktivierung
sowohl die Adjuvans Arthritis in der Ratte als auch den Krankheitsverlauf verschie-
dener menschlicher Autoimmunerkrankungen positiv beeinflussen.

5 Kürzlich wurde ein Serotonintyp-Rezeptor auf Jurkat Zellen identifiziert [Aune, T., M. Kelley, U.A. Ranges, G.E. Bombera, M.P. 1990, J. Immunol. 145, 1826] von dem angenommen wird, daß er die T-Zellen-Funktion reguliert. Deshalb wird ange-
 10 nommen, daß selektive Antagonisten dieses Rezeptors die T-Zell-Proliferation inhibieren.

Die vorliegende Erfindung betrifft Anthracen-spiro-pyrrolidine der allgemeinen Formel (I)



in welcher
 25

A und D gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy stehen, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen,

30

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Formyl, Phenyl oder Hydroxy stehen, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, oder

35

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Nitro, Phenyl, Halogen, durch geradkettiges

- 3 -

5 oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^3R^4$ substituiert sind,

worin

10 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

15 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

jeweils R^5 und R^6 und/oder R^7 und R^8 gemeinsam den Rest der Formel $=O$ bilden,

20 a eine Zahl 2, 3, 4, 5 6, 7 oder 8 bedeutet,

R^{11} Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

25 Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Pyridyl oder Pyrimidyl bedeutet, oder

30 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

35 und deren Salze.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der Anthracen-spiro-pyrrolidine können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethan-
10 sulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Salze im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind außerdem Salze der einwertigen
15 Metalle wie Alkalimetalle und die Ammoniumsalze. Bevorzugt werden Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen existieren in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und
20 Spiegelbild (Diastereomere) verhalten. Die Erfindung betrifft sowohl die Antipoden als auch die Racemformen sowie die Diastereomerengemische. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

25 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A und D gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor,
30 Brom, Carboxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom,
35 Cyano, Formyl, Phenyl oder Hydroxy stehen, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, oder

- 5 -

- 5 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Nitro, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^3R^4$ substituiert sind,
- 10 worin
- R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl
- 15 bedeuten,
- R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
- 20 jeweils R^5 und R^6 und/oder R^7 und R^8 gemeinsam den Rest der Formel $=O$ bilden,
- a eine Zahl 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,
- 25 R^{11} Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder Wasserstoff, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Pyridyl oder Pyrimidyl
- 30 bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder
- 35 Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5 und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

10

A und D gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen,

15

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Formyl, Phenyl oder Hydroxy stehen, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, oder

20

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Nitro, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Amino oder Aminomethyl substituiert sind,

25

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

jeweils R^5 und R^6 und/oder R^7 und R^8 gemeinsam den Rest der Formel =O bilden,

30

a eine Zahl 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

35

R^{11} Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder Wasserstoff, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Pyridyl oder Pyrimidyl

- 7 -

5 bedeutet, oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch
Phenyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden
10 durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluor-
methoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit
jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und deren Salze.

15 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A, R¹, R², R⁹ und R¹⁰ für Wasserstoff stehen,

20

und deren Salze.

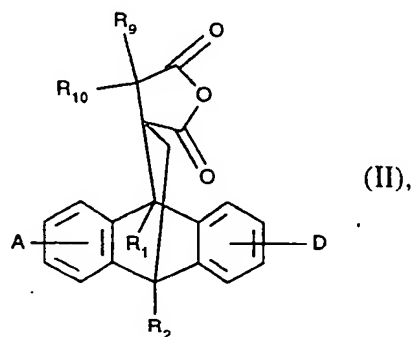
Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen
der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet,

25

daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

30



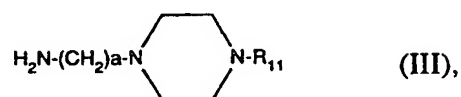
- 8 -

5

in welcher

A, D, R¹, R², R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,

10 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



15

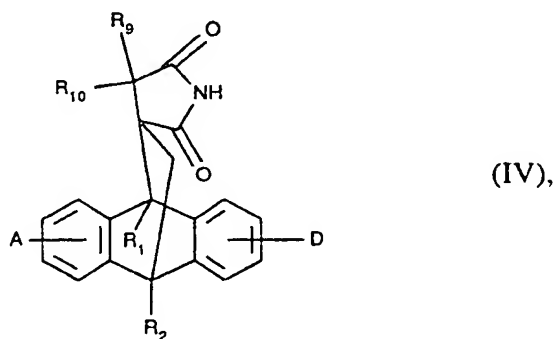
in welcher

20 a und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung haben,in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit einer Base und/oder Hilfsmittels,
gegebenenfalls unter Schutzgasatmosphäre umgesetzt,

25 oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

30



35

5
in welcher

A, D, R¹, R², R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,

10 zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

15
a die oben angegebene Bedeutung hat

Q für Halogen oder für eine typische Abgangsgruppe, vorzugsweise aber für
Brom, steht,

20
und

S die oben angegebene Bedeutung von Q hat oder für Carboxy oder einen
aktivierten carbonylischen Rest steht,

25
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

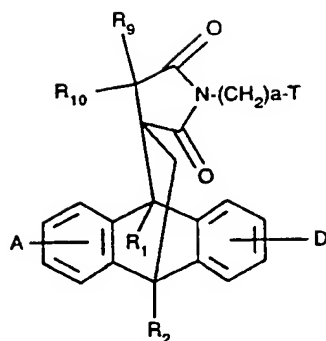
30

35

- 10 -

5

10



(VI),

in welcher

15

A, D, a, R¹, R², R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,

und

20

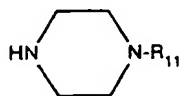
T den oben angegebenen Bedeutungsumfang von Q oder S umfaßt,

überführt,

und in einem zweiten Schritt, ebenfalls in Anwesenheit einer Base und eines

25

Lösemittels mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



(VII),

30

in welcher

R¹¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

35

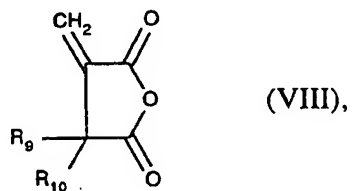
umsetzt,

- 11 -

5 oder

[C] zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (III) durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

10



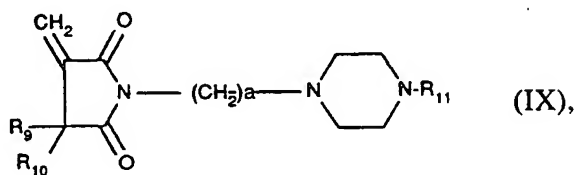
15

in welcher

R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

20 in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

25



in welcher

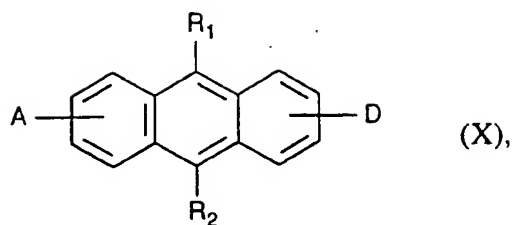
30

R^9 , R^{10} , R^{11} und a die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

35 und anschließend mit Anthracenen der allgemeinen Formel (X)

5



10

in welcher

A, D, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

15

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Lewis-Säure umgesetzt,

und im Fall, daß R⁵ und R⁶ und/oder R⁷ und R⁸ nicht jeweils gemeinsam den Rest der Formel =O bilden,

20

nach üblichen Methoden reduziert,

und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach bekannten Methoden variiert.

25

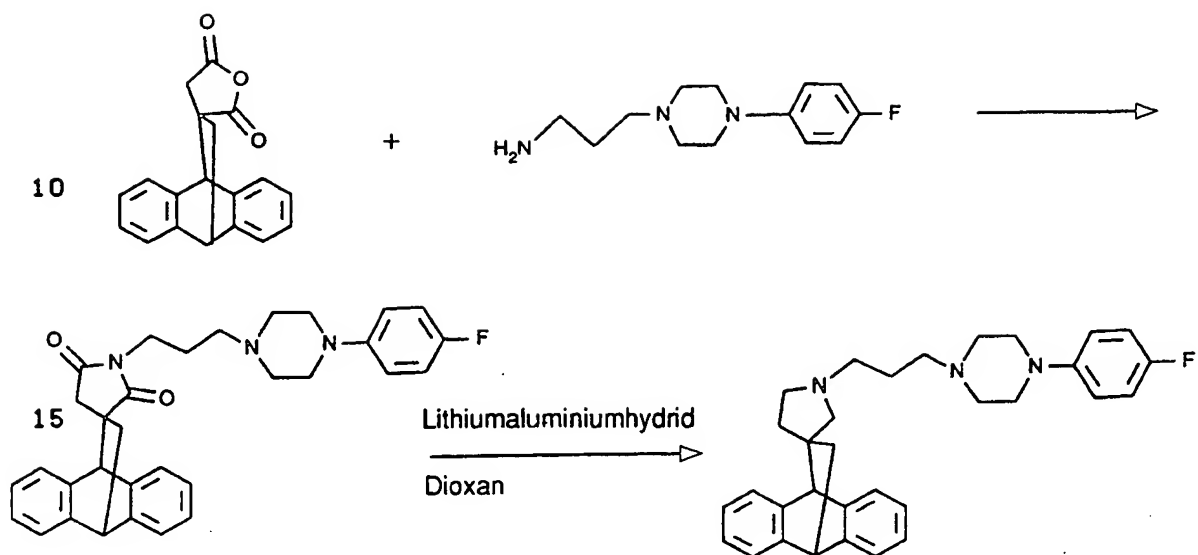
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

30

35

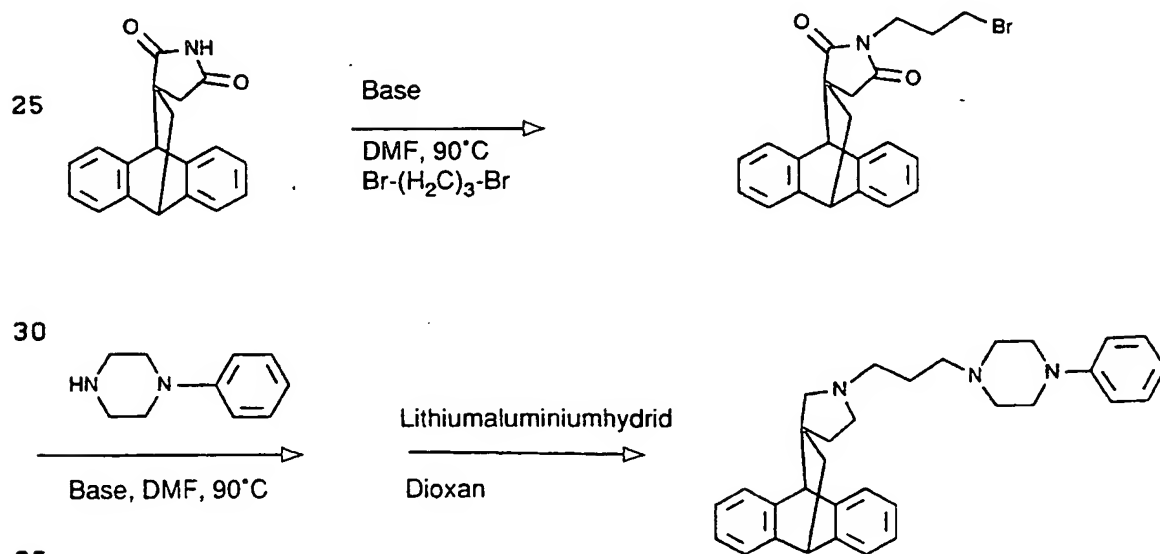
- 13 -

[A] 5

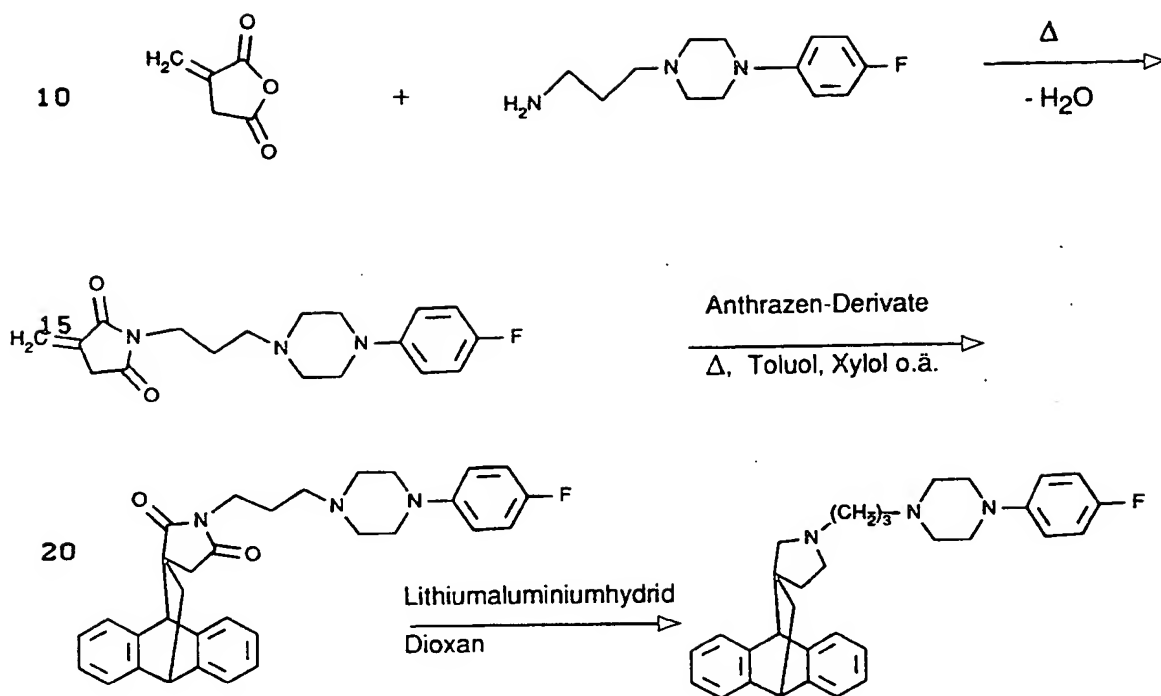


20

[B]



5
[C]



- 25 Als Lösemittel für die Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, 1,2-Dimethoxyethan oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder
- 30 Essigester, Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Xylol.
- 35 Als Basen für die erfindungsgemäßen Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide oder wie zum Beispiel Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder

5 Lithiumhydroxid, Bariumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat oder Caesiumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kaliumtert.butylat, oder Lithiumdiisopropylamid (LDA), oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo-
10 [2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylnpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle, wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Kaliumcarbonat, Natriumhydrid, Kalium-tert.-butylat und Caesiumcarbonat.

15 Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 2 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (V) und (VII) ein.

20 Als Hilfsstoffe zur Aktivierung der Carbonsäurefunktion in den Verbindungen der allgemeinen Formel (V) und für die Diels-Alder-Reaktion eignen sich Lewis-Säuren wie beispielsweise Zinkchlorid, Titan-tetrachlorid, Bortribromid, Aluminiumchlorid oder Lithiumperchlorat oder Thionylchlorid, Phosphor-trichlorid, Phosphor-penta-
25 chlorid, Phosphortribromid oder Oxalylchlorid. Außerdem eignen sich Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphorsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Benzotriazolyl-oxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-
hexylfluorophosphat oder Phosphonsäurediphenylesteramid oder Methansulfon-
30 säurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Dicyclohexylcarbodiimid und N-Hydroxysuccinimid.

Die erfindungsgemäßen Verfahren werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +180°C, bevorzugt von +20°C bis +150°C durchgeführt.

35

- 5 Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

10 Die Reduktion von Carbonylfunktionen erfolgt im allgemeinen mit komplexen Hydriden, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid, bevorzugt mit Lithiumaluminiumhydrid in inerten Lösemitteln wie Ethern oder Kohlenwasserstoffen oder deren Gemischen, bevorzugt in Ethern wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C, bei Normaldruck.

15 Die oben aufgeführten Derivatisierungen der Substituenten R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹ erfolgen im allgemeinen nach literaturbekannten Methoden, wobei beispielhaft die Reduktion von Aldehyden oder Alkoxycarbonylverbindungen zu Alkoholen (a), die Reduktion von Doppelbindungen (b) und die Alkylierung (c) mit
20 Folgendem erläutert werden sollen:

- a) Die Reduktion von Carbonylverbindungen zu den entsprechenden Alkoholen erfolgt im allgemeinen mit Hydriden, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid, bevorzugt im Fall der Alkoxycarbonylverbindungen mit
25 Lithiumaluminiumhydrid und im Fall der Aldehyde bevorzugt mit Natriumborhydrid in inerten Lösemitteln wie Ethern, Kohlenwasserstoffen oder Alkoholen oder deren Gemischen, bevorzugt in Ethern wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Alkoholen wie Ethanol, im Fall der Aldehyde bevorzugt mit Natriumborhydrid in Ethanol, in einem
30 Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C, bei Normaldruck.

Die Reduktion einer Doppelbindung erfolgt im allgemeinen durch Hydrierung mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie beispielsweise
35 Platin oder Platinoxide, Rhodium, Ruthenium, Chlorotris(triphenylphosphin)rhodium, oder Palladium auf Tierkohle, bevorzugt mit Palladium

5 auf Tierkohle in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +25°C bis +100°C.

10 b) Als Lösemittel für die Hydrierung eignen sich protische Lösemittel wie beispielsweise Methanol, Ethanol und/oder aprotische Lösemittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid, Methylenchlorid, Dioxan oder Essigester.

Die Hydrierung wird bei einem Druck von 1 bis 300 atm, vorzugsweise bei 1 bis 20 atm, durchgeführt.

15 c) Die Alkylierung erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemitteln mit Alkylierungsmitteln wie beispielsweise (C₁-C₈)-Alkylhalogenide, Sulfonsäureester oder substituierte oder unsubstituierte (C₁-C₈)-Dialkyl- oder (C₁-C₈)-Diarylsulfate, vorzugsweise Methyljodid, p-Toluolsulfonsäureester oder Dimethylsulfat.

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können dann beispielsweise hergestellt werden, indem man Anthrazen oder dessen substituierte Derivate mit Itaconsäureanhydrid oder dessen substituierten Derivaten, in einem aprotischen Lösemittel, wie beispielsweise Methylenchlorid, in Anwesenheit einer der oben aufgeführten Lewis-Säuren, beispielsweise Aluminiumchlorid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 80°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis +40°C, umsetzt.

30 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (V), (VII), (VIII) und (X) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sind bekannt oder können wie oben beschrieben hergestellt werden.

35 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind teilweise bekannt oder können beispielsweise, wie oben für die Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

- 5 beschrieben, durch Umsetzung von Anthrazen oder dessen substituierten Derivaten mit substituierten oder unsubstituierten Succinimiden hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind neu und können beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen überraschenderweise eine immunmodulierende Wirkung.

- Sie sind somit geeignet zur Behandlung von rheumatischer Arthritis, Multipler
15 Sklerose, Muskelschwäche, Lupus erythematodes disseminatus, Basedow-Krankheit, Psoriasis, Transplantatabstoßung, Hashimoto's, Schilddrüsenentzündung, entzündlichen Darmerkrankungen, Entzündungen des Gastrointestinaltraktes, primäre Leberzirrhose und autoimmuner hämolytischer Anämie.

20 Adjuvans Arthritis Modell in der Ratte

- Freundsches Adjuvans (FA) wird durch Gabe von 10 mg/ml von in der Hitze abgetötetem Mycobacterium butyricum in extra schwerem Mineralöl hergestellt. Lewis
Ratten erhalten eine 0,1 ml Injektion von FA (1 mg/ Tier) subcutan in die rechte
25 Hinterpfote. Dort findet eine akute Entzündung statt, die sich durch Rötung, Ödeme und eine vorherrschende neutrophile Zellinfiltration auszeichnet (Primär-Reaktion). Anschwellende Gebiete in der behandelten Pfote am Tag 5 werden zwischen dem Tag 10 - 12 gefolgt von einer Zunahme der Schwellung (chronische Entzündungsreaktion) und dem Auftreten einer Schwellung in der gegenüberliegenden unbehandelten Pfote (Sekundäre Immunantwort).
30

- Die Zellinfiltration der chronischen Entzündung und die zweite Immunantwort sind überwiegend mononuclear, was die Anwesenheit von zellgesteuerter Immunisierung anzeigt. Die Tiere werden täglich beobachtet, und die Schwellung wird an den Tagen 12 und 16 in Millimetern mit einem per Hand einstellbaren Mikrometer gemessen.
35 Die Schwellung erreicht ihren Höhepunkt am 16. Tag, an dem die Tiere getötet werden und Gewebeproben für die histologische Auswertung entnommen werden.

5 Das Ausmaß der Schwellung wird durch Berechnung der größten Differenz zwischen dem 16. und dem 0. Tag des Fußknöcheldurchmessers ermittelt.

10 Die Tiere erhalten die erfindungsgemäßen Verbindungen in einer Suspension von 5% Polyethylenglykol und 0,5% Tween 80 in Phosphat-Pufferlösung p.o. oder i.p. an den Tagen 0, 1, 2, 5, 7, 9, 12 und 14 [vgl. hierzu L. Sokoloff, 1984, Int. Rev. Exp. Pathol. 26, 107; M.E.J. Bittingham et al., 1989, J. Exp. Med. 171, 339; K.M. Connolly et al., 1989, Agents and Actions 27, 328].

15 Die in vitro Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen ergibt sich aus ihrer Fähigkeit, die T-Zellen Proliferation zu inhibieren, die vorher durch Serotonin stimuliert wird.

Inhibition der 5-HT abhängigen T-Zellen Proliferation

20 Periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) werden aus der Speckschicht (butty coat) aus dem Blut von gesunden Probanden erhalten. Nach Isolierung mittels Isolymphgradienten (Pharmacia), werden die PBMC zweimal gewaschen und direkt verwendet. Gereinigte T-Zellen werden durch E-Rosettenbildung mit
25 Schaeferythrozyten [vgl. Blue, M.-L., J.F. Daley, H. Levine, K.A. Craig and S.F. Schlossman, 1986, Biosynthesis and surface expression of T8 by peripheral blood T4+ cells in vitro, J. Immunol. 137, 1202] erhalten. Monocyten werden teilweise durch Adhäsion an Gewebeplättchenkulturen entfernt. PBMC, T-Zellen oder gereinigte T-Zellen (von Monocyten verarmt) mit 5×10^5 /ml, 100 µl/Loch werden in
30 RPMI-1640 Medium mit 10% fetalem Kälberserum (GIBCO) und L-Glutamin in 96-Loch-Mikrokulturplatten (Becton-Dickinson) unter einer 5% CO₂ Atmosphäre bei 37°C für 7 Tage kultiviert. Die Kulturen werden am 7.Tag für 6 h mit 1 µCi ³H-Thymidin versetzt, auf Filterpapier gesammelt, und die inkorporierte Radioaktivität mittels Flüssigkeitsszintillationszählung bestimmt.

35 Die Testsubstanzen werden in 10 mM HCl gelöst, um jeweils eine Endkonzentration von 1 mM zu erreichen. Die Verbindungen werden serienmäßig 3 x mit Medium

5 versetzt, um eine Endkonzentration zwischen 33 μM - 0,1 μM zu erhalten. Monocytenfreien menschlichen T-Zellen wird PWM (1:200, Poke Weed Mitogen) und 5-HT (100 μM , Serotonin), die die Testsubstanzen enthalten, zugefügt. Die positive Kontrolle (maximale Proliferation) erhält man aus Kulturen mit T-Zellen, PWM und 5-HT. Die negative Kontrolle (minimale Proliferation) erhält man aus
 10 Kulturen mit T-Zellen und PWM ohne 5-HT. Die inhibitorische Aktivität der Testsubstanzen wird als IC_{50} in μM ausgedrückt.

Tabelle A:

	Bsp.-Nr.	IC_{50}
15	1	2
	2	5
	6	5
	7	1

20 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die
 25 therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

30 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

35 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

- 5 Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körper-
10 gewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen
15 abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die
20 genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

25

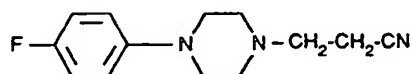
30

35

5 AusgangsverbindungenBeispiel I

4-[4-(4-Fluorphenyl)-piperazin-1-yl]-propionitril

10



15 100 g (0,55 mol) 1-(4-Fluorphenyl)-piperazin werden in 300 ml Toluol gelöst und mit 0,9 ml Diazabicycloundecen (DBU) versetzt. Unter Rühren und Eiskühlung werden innerhalb 20 min 63,2 ml (0,96 mol) Acrylnitril so zugetropft, daß die Temperatur unter 30°C gehalten wird. Nach 24 h wird auf 10°C abgekühlt; die ausgefallenen farblosen Kristalle werden mit Ether/Petrolether 1:1 nachgewaschen und getrocknet (97,4 g). Nach Einengen der Mutterlauge erhält man weitere 30,5 g.

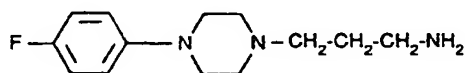
20 Schmp. 84-86°C

Ausbeute: 127,9 g (98,8%)

Beispiel II

25

3-[4-(4-Fluorphenyl)-piperazin-1-yl]propylamin



30 127,5 g (0,547 mol) der Verbindung aus Beispiel I werden im Stahlautoklaven in 250 ml Methanol und 100 ml flüssigem Ammoniak mit 30 g Raney-Nickel / Eisen = 85:15 bei 100 - 120 bar und 90°C ca. 5 h hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird mit Methanol nachgewaschen und die Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingengt. Der ölige Rückstand wird mit Ether / Petrolether verrieben und die farblosen Kristalle abgesaugt.

35

Schmelzpunkt: 56-58°C

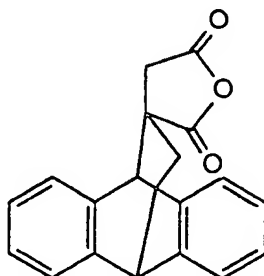
Ausbeute: 96.1 g (74%)

5

Beispiel III

9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracen-11-spiro-3'-furano-2',5'-(3H, 4H)-dion

10



15

In einem mit Argon gespülten Kolben gibt man 1 g (0,0056 mol) Anthracen zu 40 ml p.A. (wasserfrei) Methylenchlorid und verrührt. Dazu kommen 0,63 g (0,0056 mol) Itaconsäureanhydrid (Aldrich). Die entstehende Suspension versetzt man mit 0,75 g (0,0056 mol) Aluminiumchlorid in Portionen bei ca. 22-25°C, unter Eisbadkühlung. Man erhält nach ca. 10 min eine rote Lösung. Nach 75 min Verrühren bei Raumtemperatur gibt man die Lösung auf Eis-H₂O, extrahiert 2 mal mit Methylenchlorid, wäscht 2 mal mit Wasser nach, trocknet die Lösung über Natriumsulfat und engt am Rotationsverdampfer bei ca. 40°C/20 mbar ein. Der zurückbleibende Niederschlag wird mit Ether verrieben und das kristalline Material abgesaugt.

20

25

Ausbeute: 1.09 g (66,99% d.Th.)

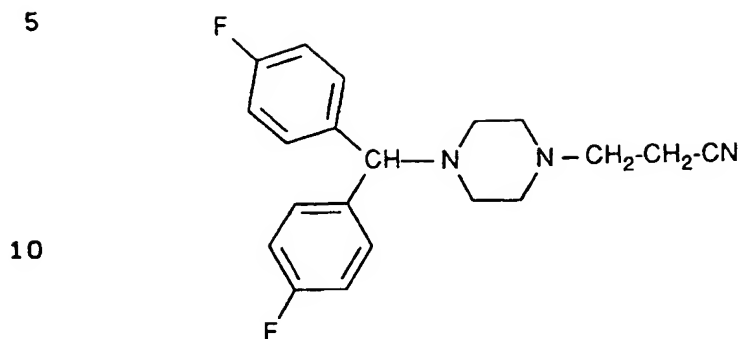
Schmelzpunkt: 163-165°C

30

Beispiel IV

3-[4-[bis(4-fluorphenyl)-methyl]-piperazin-1-yl]-propionitril

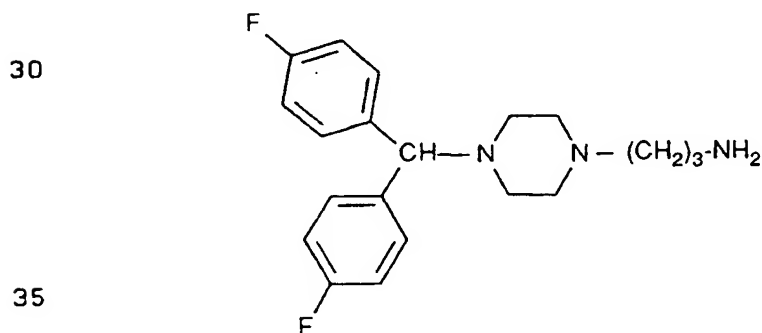
35



15 In einem mit Argon gespülten Kolben werden 21,2 g (0,073 mol) 1-Bis-(4-fluor-phenyl)methylpiperazin (Janssen) mit (Janssen) mit 100 ml Toluol verrührt, dazu gibt man 0,9 ml DBU und verrührt. Zu der entstandenen Lösung tropft man 8,5 ml (0,129 mol) Acrylnitril in ca. 15 min unter 30°C (Eisbadkühlung, schwach exo-therm). Die Lösung läßt man 3 Tage bei Raumtemperatur stehen, rotiert sie am Rotationsverdampfer bei ca. 40°C/20 mbar ein. Zu dem zurückbleibendem Öl gibt man ca. 30 ml Ether / Petrolether 1:1 und verreibt es. Die cremefarbenen Kirs-
 20 talle werden abgesaugt, mit Ether / Petrolether gewaschen und getrocknet.
 Ausbeute: 19,2 g (76,5% d.Th.)
 Schmelzpunkt: 71-73°C

25 Beispiel V

3-[[4-[bis-(4-fluorphenyl)-methyl)-piperazin-1-yl]propylamin



- 25 -

- 5 Die Hydrierung von 18,5 g (0,0542 mol) der Verbindung aus Beispiel IV erfolgt im
Stahlautoklaven in 100 ml Methanol und 30 ml flüssigem Ammoniak unter Zusatz
von 4 g RaNi bei 60-70bar und 70°C ca. 6 Stunden. Nach Abfiltrieren des Katalysa-
tors wird mit Methanol nachgewaschen, der Rückstand verworfen und die Mutter-
lauge am Rotationsverdampfer bei ca. 35°C im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Das
10 erhaltene Öl wird ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt.
Ausbeute: 18 g (97%)

15

20

25

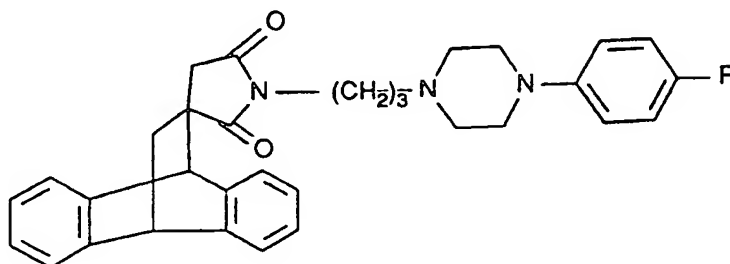
30

35

5 HerstellungsbeispieleBeispiel 1

1'-{3-[4-(4-Fluorphenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-9,10-dihydro-9,10-ethano-
10 anthracen-11-spiro-3'-pyrrolidin-2',5'dion

15



20

In einem mit Argon gespülten Kolben werden 3 g (0,01033 mol) der Verbindung aus
Beispiel II in 100 ml Xylol verrührt. Dazu gibt man in Portionen 2,45 g
(0,01033 mol) der Verbindung aus Beispiel III. Die entstandene Suspension wird 1,5
Stunden bei 140°C (Rückfluß) am Wasserabscheider gekocht. Die Lösung wird auf
Raumtemperatur abgekühlt und am Rotationsverdampfer bei 50°C/20 mbar
25 eingengt. Das zurückbleibende Öl wird mit Petrolether versetzt, verrieben und die
farblosen Kristalle abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 4,5 g (85% d.Th.)

Schmelzpunkt: 90-92°C

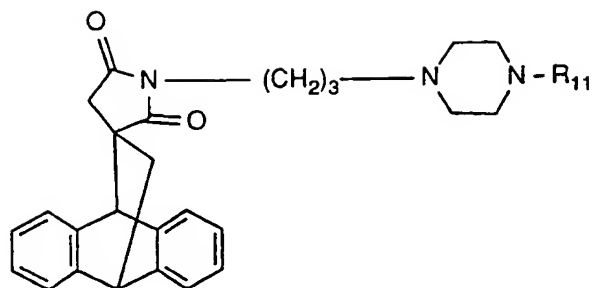
30

In Analogie zu der Vorschrift des Beispiels 1 werden die in Tabellen 1 und 2 auf-
geführten Verbindungen hergestellt:

35

5 Tabelle 1:

10



15

Bsp.-Nr.	R ¹¹	F°C	Salz*
2	-C ₆ H ₅	105-108 (Zers.)	B
3	m,p-CH ₃ -C ₆ H ₃	78-81	
4	-CH(C ₆ H ₅) ₂	94-95,6	
20	5	-(CH ₂) ₃ -CH(p-F-C ₆ H ₄) ₂	74,2-76,6

*B = H₂OC-CH=CH-CO₂H

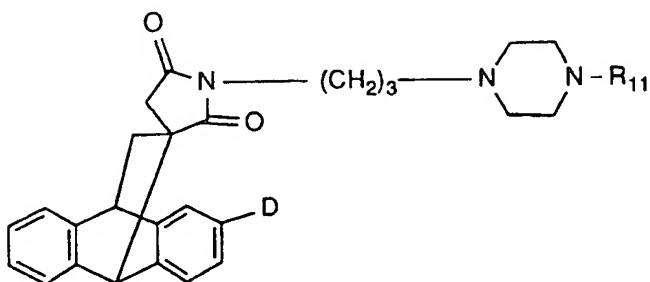
25

30

35

5 Tabelle 2:

10

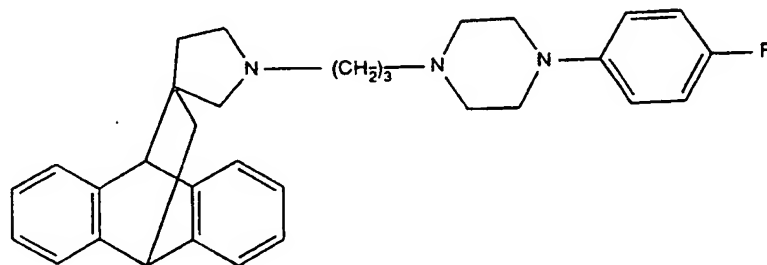


Bsp.-Nr.	R ¹¹	D	F°C	Salz*
15				
6	p-F-C ₆ H ₄	-Cl	102-104,7 °C	
7	p-F-C ₆ H ₄	-CH ₃	94,2-96,4 °C	
8	-CH(C ₆ H ₅) ₂	-CH ₃	88-91°C	
20 9	-CH(C ₆ H ₅) ₂	-Cl	115-117 °C Zers.	2B

25 Beispiel 10

1'-{3-[4-(4-Fluorphenyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-9,10-Dihydro-9,10-ethano-anthracen-11-spiro-3'-pyrrolidin

30



35

5 In einem mit Argon gespülten Kolben werden 100 ml p.A. Dioxan vorgelegt und verrührt. Dazu gibt man portionsweise 0,49 g (0,01295 mol) Lithiumaluminiumhydrid $\text{Li}(\text{AlH}_4)$. Die Suspension wird auf 90°C aufgeheizt und innerhalb 10 min 2,2 g (0,0043 mol) der Verbindung aus Beispiel 1 gelöst in 25 ml p.A. Dioxan
10 zugetropft. Die Suspension wird 6 Stunden bei 100°C (Rückfluß) gekocht und auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann werden vorsichtig 0,5 ml H_2O und 1,5 ml verdünnte KOH-Lösung zugetropft und bis Rückfluß aufgeheizt, 10 Minuten gekocht und der Niederschlag heiß abgesaugt. Der Rückstand wird verworfen, die Mutterlauge abgekühlt und am Rotationsverdampfer bei ca. 40°C / 20 mbar eingengt. Der
15 ölige Rückstand wird nun in Methylenchlorid gelöst, 2 mal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und bei 35°C / 20 mbar am Rotationsverdampfer eingengt. Das zurückgebleibende Öl wird mittels Säulenchromatographie mit Methylenchlorid - Methanol 4:1 gereinigt. Man erhält wiederum ein Öl, welches mit Petrolether verrieben wird. Die farblosen Kristalle werden abgesaugt und
20 getrocknet.
Fp.: 97-99°C
Ausbeute: 1,488 g (63,97% d.Th.)

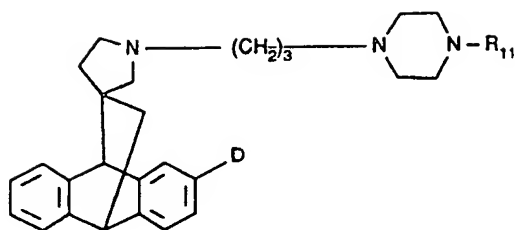
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 10 werden die in den Tabellen 3 und 4
25 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

30

35

5 Tabelle 3:

10



15

20

25

30

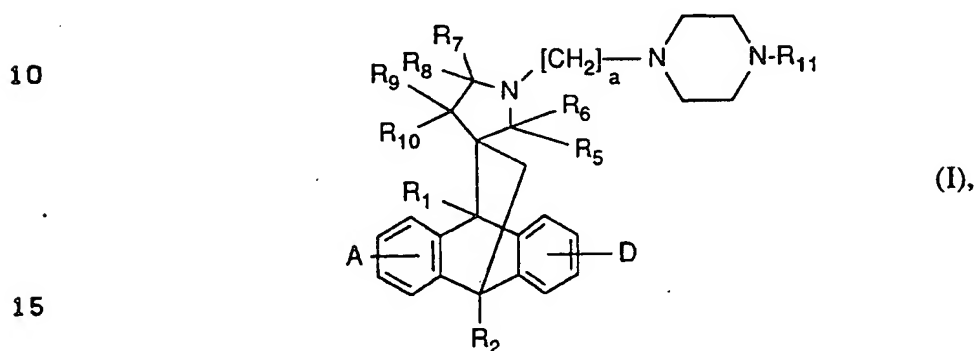
Bsp.-Nr.	D	R ¹¹	F°C	Salz*
11	H	-C ₆ H ₅	99-101	
12	H	-m,p-CH ₃ -C ₆ H ₃	193,4-196,8	2 x B
13	H	-(CH ₂) ₃ -CH(p-F-C ₆ H ₄) ₂	186-188	B
14	H	-CH(C ₆ H ₅) ₂	177-179,8	B
15	-CH ₃	p-F-C ₆ H ₄		
16	-Cl	-CH(C ₆ H ₅) ₂		
17	-Cl	p-F-C ₆ H ₄		
18	-CH ₃	-CH(C ₆ H ₅) ₂		
19	H	-CH(C ₆ H ₅) ₂	67,1-69,3	
20	-CH ₃	p-FC ₆ H ₄	131-134 (dec.)	B
21	-Cl	-CH(C ₆ H ₅) ₂		
22	-Cl	p-FC ₆ H ₄	125,1-128,2 (dec.)	B
23	-CH ₃	-CH(C ₆ H ₅) ₂	117,4-120,2 (dec.)	B

*B = H₂OC-CH=CH-CO₂H

35

5 Patentansprüche

1. Anthracen-spiro-pyrrolidine der allgemeinen Formel (I)



in welcher

20 A und D gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Carboxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy stehen, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen,

25

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Formyl, Phenyl oder Hydroxy stehen, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Nitro, Phenyl, Halogen, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR³R⁴ substituiert sind,

35

worin

5

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

10

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

15

jeweils R^5 und R^6 und/oder R^7 und R^8 gemeinsam den Rest der Formel =O bilden,

a eine Zahl 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 bedeutet,

20

R^{11} Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

25

Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Pyridyl oder Pyrimidyl bedeutet, oder

30

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

und deren Salze.

35

5 2. Anthracen-spiro-pyrrolidine nach Anspruch 1,

10 A und D gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Carboxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

15 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Formyl, Phenyl oder Hydroxy stehen, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, oder
20 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Nitro, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR³R⁴ substituiert sind,

 worin

25 R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

30 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

 jeweils R⁵ und R⁶ und/oder R⁷ und R⁸ gemeinsam den Rest der Formel =O bilden,

35 a eine Zahl 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

- 5 R^{11} Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
- 10 Wasserstoff, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Pyridyl oder Pyrimidyl bedeutet, oder
- 15 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 20 und deren Salze.
3. Anthracen-spiro-pyrrolidine nach Anspruch 1,
- in welcher
- 25 A und D gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen,
- 30 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Formyl, Phenyl oder Hydroxy stehen, oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis
- 35 zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Nitro, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3

5 Kohlenstoffatomen oder durch Amino oder Aminomethyl substituiert sind,

10 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

jeweils R^5 und R^6 und/oder R^7 und R^8 gemeinsam den Rest der Formel =O bilden,

15 a eine Zahl 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

20 R^{11} Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

Wasserstoff, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Pyridyl oder Pyrimidyl bedeutet, oder

25 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

30

und deren Salze.

4. Anthracen-spiro-pyrrolidine nach Anspruch 1 bis 3 als Arzneimittel.

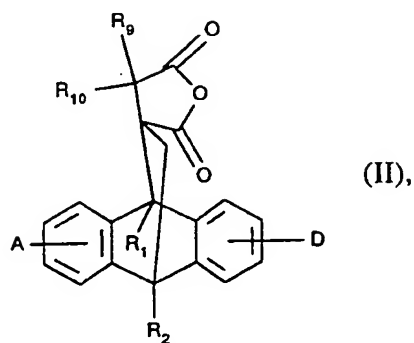
35

5. Verfahren zur Herstellung von Anthracen-spiro-pyrrolidinen nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man

5

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

10



15

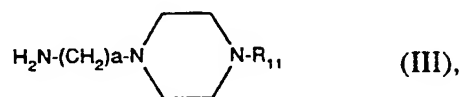
in welcher

A, D, R¹, R², R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,

20

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

25



in welcher

30

a und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

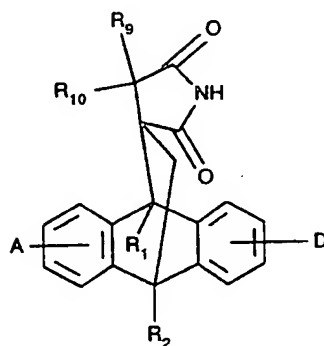
in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit einer Base und/oder Hilfsmittels,
gegebenenfalls unter Schutzgasatmosphäre umgesetzt,

35

oder

5 [B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

10



(IV),

15

in welcher

20

A, D, R¹, R², R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



25

in welcher

a die oben angegebene Bedeutung hat

30

Q für Halogen oder für eine typische Abgangsgruppe, vorzugsweise aber für Brom, steht,

und

35

S die oben angegebene Bedeutung von Q hat oder für Carboxy oder einen aktivierten carbonylischen Rest steht,

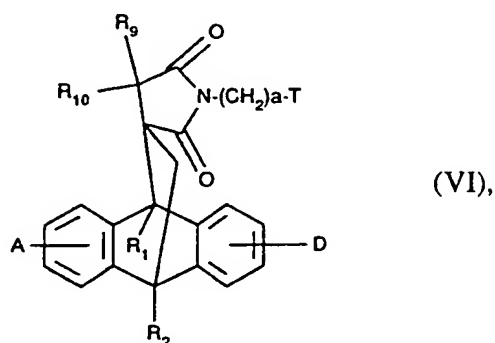
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base,

- 38 -

5

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

10



15

in welcher

A, D, a, R¹, R², R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,

20

und

T den oben angegebenen Bedeutungsumfang von Q oder S umfaßt,

25

überführt,

und in einem zweiten Schritt, ebenfalls in Anwesenheit einer Base und eines Lösemittels mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

30



35

in welcher

R¹¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

- 39 -

5

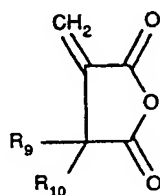
umsetzt,

oder

10

[C] zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (III) durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

15



(VIII),

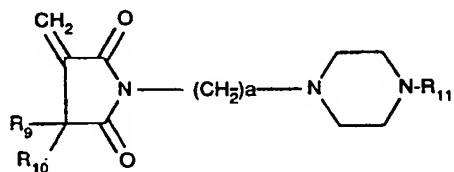
in welcher

20

R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

25



(IX),

30

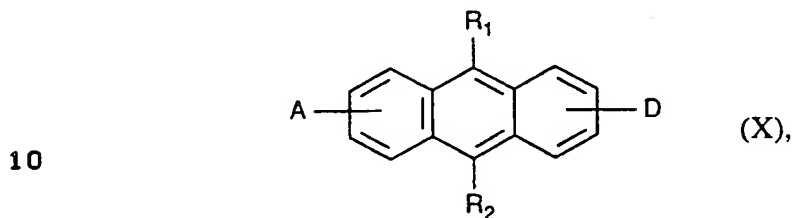
in welcher

R⁹, R¹⁰, R¹¹ und a die oben angegebene Bedeutung haben,

35

überführt,

5 und anschließend mit Anthracenen der allgemeinen Formel (X)



in welcher

15

A, D, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösungsmitteln gegebenenfalls in Anwesenheit einer Lewis-Säure umsetzt,

20

und im Fall, daß R⁵ und R⁶ und/oder R⁷ und R⁸ nicht jeweils gemeinsam den Rest der Formel =O bilden,

nach üblichen Methoden reduziert,

25

und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach bekannten Methoden variiert.

30

6. Arzneimittel enthaltend mindestens 1 Anthracen-spiro-pyrrolidin nach Anspruch 1 bis 3.

7. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Modulation des Immunsystems.

35

8. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Anthracen-spiro-pyrrolidine gegebenenfalls mit Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

5 9. Verwendung von Anthracen-spiro-pyrrolidinen nach Anspruch 1 bis 3 zur
Herstellung von Arzneimitteln.

10. Verwendung von Anthracen-spiro-pyrrolidinen nach Anspruch 1 bis 3 zur
Herstellung von Immunmodulatoren.

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. nat. Application No

PCT/EP 94/03933

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D209/96 A61K31/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 310 321 (SMITH-KLINE BECKMAN CORPORATION) 5 April 1989 cited in the application see claims -----	1,7



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 February 1995

Date of mailing of the international search report

14. 02. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/03933

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0310321	05-04-89	US-A- 4963557	16-10-90
		AT-T- 114463	15-12-94
		AU-A- 2533388	18-04-89
		DE-D- 3852266	12-01-95
		FI-B- 93006	31-10-94
		JP-T- 3500290	24-01-91
		NO-C- 173824	09-02-94
		WO-A- 8902889	06-04-89
		CZ-A- 9103970	19-01-94

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D209/96 A61K31/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 310 321 (SMITH-KLINE BECKMAN CORPORATION) 5. April 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche -----	1,7



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Februar 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14. 02. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03933

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0310321	05-04-89	US-A- 4963557	16-10-90
		AT-T- 114463	15-12-94
		AU-A- 2533388	18-04-89
		DE-D- 3852266	12-01-95
		FI-B- 93006	31-10-94
		JP-T- 3500290	24-01-91
		NO-C- 173824	09-02-94
		WO-A- 8902889	06-04-89
		CZ-A- 9103970	19-01-94